

## COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

### Recommandation finale au sujet de la pomalidomide (Pomalyst) dans le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire

<b>Médicament</b>	Pomalidomide (Pomalyst)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	En combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire chez l'adulte ayant reçu au moins un traitement comprenant de la lénalidomide.
<b>Demandeur</b>	Celgene
<b>Fabricant</b>	Celgene
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 2 juillet 2019
<b>Date de présentation de la demande</b>	Le 15 mars 2019
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	Le 29 août 2019
<b>Parution de la recommandation finale</b>	Le 18 septembre 2019

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

## Recommandation finale du CEEP

Après avoir pris connaissance des commentaires des parties prenantes admissibles, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale respecte les critères de conversion rapide en recommandation finale et que son réexamen n'est pas nécessaire.

Cout du médicament	
<b>Cout approximatif du médicament par patient :</b>	<p>La pomalidomide coûte 10 500 \$ l'emballage thermoformé de 21 capsules, soit 500 \$ la capsule (1, 2, 3 ou 4 mg).</p> <p>À la posologie recommandée de 4 mg (une capsule) par la voie orale une fois par jour les jours 1 à 14 d'un cycle de 21 jours, le cout par cycle est de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 950 \$ sans gaspillage; ou</li> <li>• 7 000 \$ avec gaspillage.</li> </ul>

Recommandation du CEEP	
<input type="checkbox"/> Rembourser <input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions* <input type="checkbox"/> Ne pas rembourser	<p>Le CEEP recommande le remboursement de la pomalidomide (Pomalyst) en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone (PvD) dans le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire (MMRR) chez l'adulte ayant reçu au moins un traitement comprenant de la lénalidomide, sous réserve de la condition suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amélioration du rapport cout/efficacité du traitement pour atteindre un niveau acceptable.</li> </ul> <p>Le traitement devrait être accordé aux patients dont l'indice fonctionnel est satisfaisant et il devrait se poursuivre jusqu'à l'observation d'une progression de la maladie ou d'effets toxiques inacceptables.</p> <p>Le Comité formule cette recommandation, car il estime qu'il pourrait y avoir un bénéfice clinique net du traitement combiné PvD par rapport au traitement par le bortézomib et la dexaméthasone (Vd), avis fondé sur une amélioration modeste, mais statistiquement significative et importante sur le plan clinique, de la survie sans progression (SSP) et du taux de réponse objective (TRO), sur un profil de toxicité gérable et sur le fait qu'il s'agit d'une option de traitement supplémentaire. Le Comité n'est toutefois pas en mesure de déterminer l'ampleur du bénéfice clinique de la combinaison PvD par rapport aux options thérapeutiques de référence actuelles étant donné l'absence de données comparatives robustes sur des critères d'évaluation importants dans la prise de décision, comme la survie globale (SG), la SSP et la qualité de vie (QV).</p> <p>Le CEEP conclut que la combinaison PvD répond aux valeurs des patients dans le sens où elle retarde l'évolution de la maladie, offre une option de traitement supplémentaire, et présente des effets secondaires maîtrisables.</p> <p>En outre, le Comité souligne qu'il demeure une incertitude considérable quant aux estimations du rapport cout/efficacité de la combinaison PvD par rapport aux traitements actuellement offerts, l'évaluation économique ne contenant pas de données robustes sur l'efficacité clinique issues de comparaisons directes ou indirectes.</p>

\* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.

**Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes****Entente sur le prix visant à améliorer le rapport cout/efficacité et à diminuer l'impact budgétaire**

Le CEEP a conclu au bénéfice clinique net possible de la combinaison PVd par rapport à la combinaison Vd dans le traitement du MMRR chez l'adulte ayant reçu au moins un traitement comprenant de la lénalidomide; il recommande donc aux autorités sanitaires de négocier des ententes de prix ou des structures de cout qui amèneront le rapport cout/efficacité du médicament à un niveau acceptable.

**Ordre optimal du traitement par la pomalidomide combinée au bortézomib et à la dexaméthasone et d'autres traitements inconnu**

Le CEEP estime que l'ordre optimal du traitement par la combinaison PVd et d'autres traitements actuellement offerts dans le contexte du myélome multiple reste à établir, et n'est donc pas à même de formuler de recommandation fondée sur des données probantes à ce sujet. Il conçoit cependant qu'il serait nécessaire que les provinces et territoires abordent cette question au moment de la mise en place du remboursement de la pomalidomide et qu'il serait utile qu'elles se dotent d'une ligne de conduite commune à ce propos.

**Remarque :** Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans le tableau récapitulatif figurant à l'annexe 1.

## Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du <a href="#">cadre de délibération du CEEP</a> , la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :	
<b>Le bénéfice clinique</b>	<b>Les valeurs et les attentes des patients</b>
<b>L'évaluation économique</b>	<b>La faisabilité de l'adoption</b>

Malgré des avancées notables dans le traitement du myélome multiple et une importante amélioration de l'espérance de vie des patients, la maladie est toujours incurable et elle récidive tôt ou tard après le traitement de première intention. Les antinéoplasiques alkylants, les inhibiteurs du protéasome, les immunomodulateurs et les corticostéroïdes se sont révélés très efficaces contre le myélome, mais il n'existe pas de consensus quant à la combinaison ou à l'ordre optimaux des médicaments à utiliser. Les schémas à base de bortézomib ou de lénalidomide sont actuellement les options thérapeutiques de référence en deuxième intention. Si le cancer est réfractaire à la lénalidomide, on optera pour un traitement combiné renfermant du bortézomib comme daratumumab-bortézomib-dexaméthasone (DVd) ou pour la combinaison carfilzomib-dexaméthasone (Kd). Par ailleurs, notons que les patients ne sont pas forcément admissibles à tous les traitements, comme l'admissibilité dépend de l'âge, des traitements antérieurs, des affections comorbides, de la tolérabilité, des préférences des patients et des critères de remboursement provinciaux ou territoriaux. Le CEEP conclut donc à un besoin de nouveaux traitements améliorant la survie et élargissant la gamme d'options.

Le CEEP se penche sur les résultats d'un essai clinique randomisé multicentrique de phase III à devis ouvert (OPTIMISMM) évaluant l'efficacité et l'innocuité de la pomalidomide combinée au bortézomib et à la dexaméthasone (PVd) comparativement à la combinaison bortézomib et dexaméthasone (Vd) dans le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire (MMRR) chez l'adulte ayant reçu d'un à trois traitements, notamment au moins deux cycles consécutifs de lénalidomide. Les différences quant à la SSP (le critère d'évaluation principal) et au TRO (important critère d'évaluation secondaire) sont statistiquement significatives et d'importance clinique, et favorables à la combinaison PVd. En ce qui concerne la SG, un des critères d'évaluation secondaires, les résultats sont fragmentaires, et on ne note actuellement aucune différence statistiquement significative. À l'instar du groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA, le CEEP juge que la SSP est un critère d'évaluation primaire approprié et bien établi dans le contexte du MMRR, comme le caractère hétérogène de la maladie et le recours à des traitements après la progression peuvent influencer sur les résultats relatifs à la SG. Le milieu clinique estime qu'une amélioration minimale de la SSP de quatre à six mois est un résultat important sur le plan clinique chez cette population ayant déjà subi de nombreux traitements; ainsi, le CEEP conclut que la hausse de 4,1 mois de la SSP médiane avec PVd par rapport à Vd est une hausse modeste, mais d'importance clinique.

Les effets toxiques sont plus courants avec la combinaison PVd qu'avec la combinaison Vd; ils correspondent toutefois aux effets secondaires connus de chaque médicament. L'incidence d'effets indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) est plus élevée avec PVd, notamment les infections et les infestations. En outre, un plus grand nombre de patients du groupe PVd signalent des effets indésirables graves (EIG), plus particulièrement la pneumonie, ainsi que des EIG de grade 3 ou 4, les plus courants étant la neutropénie et les infections et infestations. Prenant acte du risque accru d'infections, le Comité convient tout de même avec le GOC que les effets toxiques sont gérables en contexte clinique. Dans l'ensemble, l'incidence et la gravité des effets indésirables semblent cohérentes avec le profil d'innocuité de la pomalidomide lorsqu'elle est utilisée ultérieurement. Aucune nouvelle préoccupation n'est soulevée quant à l'innocuité du traitement, et les effets secondaires peuvent être maîtrisés par des soins de soutien et une adaptation posologique.

En ce qui concerne les résultats rapportés par les patients de l'essai OPTIMISMM, on constate qu'il n'y a aucune variation importante sur le plan clinique des scores relatifs à la QV par rapport au début de l'essai ni aucune différence importante entre les groupes. Notons toutefois que le nombre de patients transmettant les scores diminue considérablement durant la première année. Le Comité conclut que les résultats concernant la QV comportent de l'incertitude, vu le devis ouvert de l'essai, la nature exploratoire de l'analyse et la baisse du nombre de répondants.

Le CEEP se penche sur d'autres options thérapeutiques pertinentes dans la population de patients à l'étude. La combinaison Vd était un comparateur approprié au moment de la planification de l'essai clinique OPTIMISMM, mais le Comité estime que DVd et Kd sont aujourd'hui des comparateurs pertinents. Le CEEP se rallie à l'avis du GOC et des cliniciens inscrits, qui estiment que, plutôt que de remplacer les traitements en usage, la combinaison PVd pourrait être utile en cas de contraindications ou de problèmes de tolérabilité. Les patients et les cliniciens jugent très important que de nouvelles options de traitement soient offertes pour répondre aux besoins et préférences de chaque patient.

Sans comparaison directe entre PVd et d'autres options de traitement pertinentes, le Comité se penche sur une comparaison indirecte opposant PVd aux traitements suivants : Vd, Kd, DVd, bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone (CyBorD) et panobinostat-bortézomib-dexaméthasone (PanVd). PanVd n'est pas un comparateur pertinent au moment de l'évaluation du PPEA,

comme ce schéma n'est actuellement remboursé dans aucun territoire ni aucune province, et qu'il n'a pas été évalué par le PPEA. À l'instar de l'équipe des spécialistes de la méthodologie et du groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA, le CEEP estime que, compte tenu de l'importante hétérogénéité des études (proportion de patients ayant déjà été traités par la lénalidomide; nombre de traitements antérieurs; définitions divergentes de la SSP), des limites que pose l'absence de boucle fermée dans le réseau, du caractère fragmentaire des données sur la SG et de l'absence de comparaisons indirectes quant à la QV, on ne connaît pas avec certitude l'efficacité comparative de PVd par rapport à Kd, DVd et CyBorD.

Le CEEP conclut que la combinaison PVd offre un bénéfice clinique net par rapport à la combinaison Vd dans le traitement du MMRR chez l'adulte ayant reçu au moins un traitement antérieur comprenant de la lénalidomide. Cette conclusion repose sur l'amélioration modeste, mais statistiquement significative et d'importance clinique de la SSP et du TRO, sur le profil de toxicité gérable du traitement et sur l'intérêt de disposer d'une option de traitement supplémentaire. Cependant, le Comité n'est pas en mesure de déterminer l'ampleur du bénéfice clinique de la combinaison PVd comparativement aux options de référence en raison de l'absence de données comparatives robustes sur des résultats importants dans la prise de décision, notamment la SG, la SSP et la QV.

Le Comité examine la rétroaction d'un groupe de défense des patients. Peu de patients ont reçu la combinaison PVd, et la plupart mentionnent que le médicament a mené à la maîtrise de la maladie. La moitié affirme avoir connu la rémission, et avoir subi moins d'effets secondaires avec ce traitement qu'avec d'autres traitements. Moins de la moitié des patients traités par la combinaison PVd estime avoir une QV satisfaisante. Certains jugent les effets secondaires du traitement, comme les infections (notamment la pneumonie), la douleur et la diarrhée, intolérables. La plupart des patients estiment qu'il est très important de baser le choix d'un traitement sur les effets secondaires, et presque tous jugent crucial l'accès à des traitements efficaces contre le myélome multiple. Le Comité note qu'il est important pour les patients d'avoir accès à des options offrant une maîtrise de la maladie, un profil d'effets secondaires gérable et une amélioration de la QV et d'avoir des options qu'ils peuvent choisir selon les effets secondaires et leurs contraindications. En outre, il est plus pratique de prendre la pomalidomide par voie orale que de se rendre à l'hôpital pour recevoir une perfusion. Comparativement à la combinaison Vd, la combinaison PVd répond aux valeurs des patients, puisqu'elle retarde la progression de la maladie, a des effets secondaires maîtrisables et offre une option supplémentaire. Cependant, on ne connaît pas avec certitude l'ampleur du bénéfice que procure le PVd comparativement aux options thérapeutiques offertes à l'heure actuelle.

Le CEEP se penche sur le rapport cout/efficacité de la combinaison PVd et en arrive à la conclusion que celle-ci n'est pas rentable comparativement à la combinaison Vd dans le traitement du MMRR chez l'adulte ayant reçu au moins un traitement comprenant de la lénalidomide. Dans le scénario de référence du demandeur, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est plus faible que celui calculé par le GOE. Afin de tenir compte de certaines limites, le GOE a modifié le modèle comme suit : 1) horizon temporel plus court pour pallier l'incertitude associée aux estimations de survie reposant sur l'extrapolation des données à court terme de l'essai, et pour concorder avec l'horizon temporel utilisé dans des évaluations antérieures du PPEA sur le MMRR; 2) modification du cout d'administration du bortézomib afin qu'il reflète la pratique clinique au Canada et non le contexte de l'essai; 3) modification de la distribution des traitements subséquents afin qu'elle reflète l'opinion des experts du GOC et non les données de l'essai; 4) utilisation du cout total de la dose de pomalidomide remise au patient et non de l'intensité de dose relative de l'essai pour déterminer le cout du médicament; 5) calcul du cout des soins palliatifs en fonction de la parité de pouvoir d'achat. En ce qui concerne le rapport cout/efficacité de la combinaison PVd par rapport à celui des comparateurs pertinents au contexte clinique canadien (p. ex. DVd, Kd et CyBorD), le CEEP convient avec le GOE que, étant donné les limites de la comparaison de traitements indirecte (CTI) présentée par le fabricant, l'efficacité comparative de PVd par rapport aux comparateurs autres que Vd demeure grandement incertaine. Au prix indiqué, PVd n'est pas rentable comparativement à Vd, et les estimations de son rapport cout/efficacité par rapport à DVd, Kd et CyBorD comportent une grande incertitude tenant au manque de données directes ou indirectes robustes sur l'efficacité des traitements dans l'évaluation économique présentée.

Le CEEP se penche sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de la combinaison PVd dans le traitement du MMRR chez l'adulte ayant reçu au moins un traitement comprenant de la lénalidomide. Les principaux facteurs influençant l'impact budgétaire différentiel sont l'intensité de dose relative de la pomalidomide après 25 semaines de traitement et la part de marché estimée de Kd en deuxième intention les deux premières années. Le Comité note que l'ordre des traitements privilégié chez ce groupe de patients évolue rapidement et qu'il dépend des critères d'accès aux divers schémas des provinces et territoires et des préférences des patients. En outre, l'analyse de l'impact budgétaire présentée ne tient pas compte du gaspillage de médicament associé aux modifications de doses, et l'impact total associé à l'éventuel remboursement de PVd est vraisemblablement sous-estimé. En effet, il y aura du gaspillage si un patient tolère mal les doses élevées et reçoit des capsules à plus faible teneur avant de terminer celles qui lui avaient été remises. Par ailleurs, comme le souligne le GOE, les capsules de pomalidomide coutent toutes le même prix, bien que quatre teneurs soient offertes, ce qui pourrait entraîner des dépenses accrues en cas de modification de la dose. Les autorités sanitaires devront tenir compte de l'incertitude dans ce domaine au moment de l'application d'une recommandation de remboursement, ainsi que de la sous-estimation probable de l'impact budgétaire à l'échelle du Canada.

## LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, Myélome Canada;
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- des cliniciens inscrits;
- le GCP;
- le demandeur, Astellas Pharma Canada.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP recommande le remboursement de la pomalidomide (Pomalyst) en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone (PVd) dans le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire (MMRR) chez l'adulte ayant reçu au moins un traitement comprenant de la lénalidomide, sous réserve de la condition suivante :

- Amélioration du rapport cout/efficacité du traitement pour atteindre un niveau acceptable.

Les commentaires reçus sur la recommandation initiale du CEEP révèlent que le demandeur, le groupe de cliniciens inscrits et le GCP sont d'accord avec le Comité et soutiennent la conversion rapide de la recommandation initiale en recommandation finale. L'ACMTS n'a pas reçu de rétroaction de groupes de défense des patients.

Après avoir examiné la rétroaction, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale est admissible à la conversion rapide en recommandation finale et que son réexamen n'est pas nécessaire, car les parties prenantes sont unanimes quant à la population clinique dont il est question. Les précisions au sujet des délibérations initiales du CEEP apportées par suite de la rétroaction des parties prenantes sont ajoutées à la recommandation finale.

### Bénéfice clinique global

#### Portée de la revue systématique du PPEA

La revue systématique vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité de la pomalidomide combinée avec la dexaméthasone et le bortézomib dans le traitement du myélome multiple chez l'adulte ayant reçu au moins un traitement comprenant de la lénalidomide.

#### Étude retenue : un essai clinique de phase III à répartition aléatoire contre traitement de référence

La revue systématique du PPEA porte sur l'essai OPTIMISMM, essai clinique randomisé multicentrique international de phase III à devis ouvert. Cet essai, toujours en cours, évalue l'efficacité et l'innocuité de la pomalidomide combinée au bortézomib et à la dexaméthasone (PVd) comparativement à la combinaison Vd chez des adultes atteints de MMRR ayant reçu d'un à trois schémas de traitement, notamment la lénalidomide.

En tout et pour tout, 559 patients sont répartis aléatoirement en deux groupes : 281 patients reçoivent la combinaison PVd (4 mg de pomalidomide par voie orale du jour 1 au jour 14 de chaque cycle de 21 jours; 20 mg de dexaméthasone par voie orale [10 mg pour les patients de plus de 75 ans] les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 des huit premiers cycles de 21 jours, puis les jours 1, 2, 8 et 9 des cycles suivants; 1,3 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 4, 8 et 11 des huit premiers cycles de 21 jours, puis les jours 1 et 8 des cycles suivants), et 278, la combinaison Vd (mêmes posologies, mais sans la pomalidomide). Dans les deux groupes, les patients reçoivent les médicaments jusqu'à l'évolution de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou le retrait du consentement. La réduction de la dose et l'interruption sont permises, mais pas le passage d'un groupe à l'autre.

La durée médiane du traitement est plus longue dans le groupe PVd (P : 8,7 mois, V : 7,6 mois, d : 7,8 mois) que dans le groupe Vd (V : 4,9 mois, d : 4,9 mois).

Les patients sont admissibles s'ils répondent aux critères suivants : plus de 18 ans, diagnostic de myélome multiple et maladie mesurable, antécédents d'un à trois traitements, notamment au moins deux cycles consécutifs d'un schéma comprenant de la lénalidomide, et indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 à 2. Les patients ayant déjà reçu du

bortézomib sont admis pourvu qu'ils n'aient pas connu de progression durant le traitement ou dans les 60 jours suivant la dernière dose. Les patients ayant connu une progression durant un traitement hebdomadaire ou à faible dose par le bortézomib ou dans les 60 jours suivant la dernière dose de ce traitement sont inclus; ils forment la population de patients aux tumeurs réfractaires au bortézomib.

### Population étudiée : âge médian de 67 ans; 100 % des patients ont déjà reçu de la lénalidomide; environ 70 % ont une tumeur réfractaire à la lénalidomide; médiane de deux traitements antérieurs

Les deux groupes sont généralement homogènes pour ce qui est des caractéristiques au début de l'étude, notamment l'âge, l'indice ECOG, le nombre de traitements antérieurs, la présence de mutations génétiques à risque élevé, et le stade III selon l'International Staging System (ISS). L'âge médian des participants à l'essai OPTIMISMM est de 67 ans dans le groupe PVd et de 68 ans dans le groupe Vd, et le délai médian depuis le diagnostic est de 4,0 ans dans le groupe PVd et de 4,3 ans dans le groupe Vd. En tout, 270 patients sur 281 (96 %) du groupe PVd et 256 patients sur 278 (92 %) du groupe Vd ont un indice ECOG de 0 ou de 1. Ils ont reçu une médiane de deux traitements. Le traitement d'induction avec ou sans greffe de moelle osseuse, et avec ou sans traitement d'entretien, compte comme un traitement.

Réfractaire se dit de la maladie qui ne répond pas au traitement (absence de réponse minimale ou évolution de la maladie) ou qui progresse dans les 60 jours suivant la dernière dose. Cette caractéristique fait référence à la dernière administration du médicament. Tous les patients (100 %) ont déjà reçu de la lénalidomide, et 200 patients sur 281 (71,2 %) du groupe PVd et 191 sur 278 (68,7 %) du groupe Vd ont des tumeurs qui y sont réfractaires. Par ailleurs, 201 patients sur 281 (71,5 %) du groupe PVd et 203 sur 278 (73 %) du groupe Vd ont déjà reçu du bortézomib; 24 (8,5 %) et 32 patients (11,5 %) ont des tumeurs réfractaires à ce médicament. La plupart des patients ont des tumeurs réfractaires au dernier traitement reçu (PVd : 196 sur 281 [69,8 %]; Vd : 184 sur 278 [66,2 %]). En outre, 64 patients du groupe PVd (22,8 %) et 65 patients du groupe Vd (23,4 %) ont reçu seulement un traitement de première intention et ont des tumeurs qualifiées de réfractaires à la lénalidomide.

Par ailleurs, 161 patients du groupe PVd (57,3 %) et 163 patients du groupe Vd (58,6 %) ont reçu une greffe de cellules souches.

En ce qui concerne la répartition géographique, 53 patients du groupe PVd (18,9 %) et 69 patients du groupe Vd (24,8 %) sont aux États-Unis, le reste étant situé ailleurs (groupe PVd : 228 sur 281, soit 81,1 %; groupe Vd : 209 sur 278, soit 75,2 %).

### Principaux résultats quant à l'efficacité : bénéfique modeste sur le plan de la SSP, données fragmentaires sur la SG, bénéfique de SSP constant dans les analyses par sous-groupes exploratoires

Le critère d'évaluation principal de l'essai OPTIMISMM est la SSP, définie comme le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la constatation d'une progression de la tumeur ou du décès. Ce résultat est évalué à l'insu par un comité d'examen indépendant. L'hypothèse mise à l'épreuve dans l'essai veut que la combinaison PVd améliore la SSP et qu'elle soit supérieure à la combinaison Vd. La taille d'échantillon requise est estimée à 544 patients (320 événements relatifs à la SSP), ce qui conférerait à l'analyse une puissance statistique de 80 % avec un alpha bilatéral de 0,05.

Les principaux critères d'évaluation secondaires préétablis sont la SG (de la répartition aléatoire jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause) et le TRO (réponse partielle ou supérieure, selon les critères de l'International Myeloma Working Group [IMWG]). Ces critères sont inclus dans la fonction de dépense du risque alpha. D'autres critères secondaires ont été préétablis, soit la durée de la réponse (délai entre la première réponse observée et la confirmation de maladie évolutive ou le décès, quelle qu'en soit la cause) et des critères relatifs à l'innocuité. Ces critères d'évaluation n'ont pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité. Par ailleurs, différents critères exploratoires ont été préétablis, notamment le délai de réponse, l'état de santé globale, la SSP après le traitement subséquent et les analyses d'efficacité par sous-groupes. Ces sous-groupes sont formés en fonction du genre, de l'âge ( $\leq 75$  ans ou  $> 75$  ans), de la race (caucasien ou non-caucasien), de l'indice ECOG de référence (0 ou  $> 0$ ), des catégories cytogénétiques au début de l'étude (risque élevé ou non), du nombre de traitements antérieurs (1 ou  $> 1$ ; 2 ou  $> 2$ ), du taux de bêta-2-microglobuline à la sélection ( $< 3,5$  mg/l ou  $3,5$  mg/l à  $5,5$  mg/l ou  $> 5,5$  mg/l), du taux d'albumine au début de l'étude ( $< 3,5$  g/dl ou  $\geq 3,5$  g/dl), du stade à l'ISS (I ou II ou III), de la clairance de la créatinine au début de l'étude ( $< 45$  ml la minute ou  $\geq 45$  ml la minute;  $< 60$  ml la minute ou  $\geq 60$  ml la minute), du caractère réfractaire à la lénalidomide, du caractère réfractaire au dernier traitement du myélome multiple et du traitement antérieur par un inhibiteur du protéasome.

L'étude satisfait son critère d'évaluation principal : la SSP est statistiquement plus longue dans le groupe pomalidomide. À l'analyse définitive de la SSP prévue au protocole (fin de la collecte de données : 26 octobre 2017; suivi médian : 15,9 mois), la SSP médiane est de 11,2 mois dans le groupe PVd, comparativement à 7,1 mois dans le groupe Vd (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,61; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,49 à 0,77;  $P = 0,0001$ ).

Principal critère d'évaluation secondaire, le TRO (réponse partielle ou supérieure selon les critères de l'IMWG) est de 82,2 % dans le groupe PVd et de 50 % dans le groupe Vd (rapport de cotes : 5,02; IC à 95 % de 3,35 à 7,52;  $P < 0,001$ ). Au moment de la première analyse intermédiaire de la SG (données collectées en date du 26 octobre 2017), les données sont fragmentaires, et les résultats ne franchissent pas le seuil d'arrêt précoce prédéterminé. La différence entre les groupes quant à la SG est associée à un RRI de 0,98 (IC à 95 % de 0,73 à 1,32;  $P = 0,89$ ). Au moment d'une analyse ultérieure des données recueillies en date du 15 septembre 2018 alors que le suivi médian est de 26,2 mois, 242 décès sont survenus (43,3 %). Dans le groupe PVd, 116 patients sur 281 sont décédés, la durée de SG médiane étant de 40,54 mois (IC à 95 % de 29,83 à une valeur non évaluable); dans le groupe Vd, 126 patients sur 278 sont décédés, la SG médiane étant de 30,46 mois (IC à 95 % de 24,61 à 35,94). Le RRI est de 0,91 (IC à 95 % de 0,70 à 1,18;  $P$  bilatéral = 0,476).

Les résultats des analyses de la SSP par sous-groupes préétablies, mais exploratoires, selon le caractère réfractaire à la lénalidomide, l'âge et d'autres caractéristiques démographiques laissent tous croire à un bénéfice constant de PVd comparativement à Vd.

### Résultats rapportés par les patients : maintien de la QV, aucune différence entre les groupes de traitement

Les critères d'évaluation relatifs à la qualité de vie liée à la santé (QVLS) sont exploratoires; l'interprétation des données est donc limitée. Les mesures sont prises avant le premier jour de chaque cycle de 21 jours, puis à la fin du traitement. Les résultats rapportés par les patients sont mesurés au moyen des questionnaires QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire Core 30) et le QLQ-MY20 (module visant le myélome) de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), et du questionnaire EQ-5D-3L (EuroQol 5-Dimensions 3-Levels). Une analyse de mesures répétées selon un modèle mixte sert à estimer les moyennes globales des moindres carrés de l'évolution du début de l'étude aux différentes visites, et les moyennes des moindres carrés du début de l'étude au premier jour des cycles 5, 9, 19 et 25 dans chaque groupe, ainsi que la différence entre les groupes. L'analyse des résultats aux questionnaires EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-MY20 utilise un changement d'importance clinique défini comme étant une détérioration de 10 points ou plus par rapport au début de l'étude. Le taux de réponse aux questionnaires est supérieur à 80 % dans les deux groupes pour la plupart des visites. En revanche, le nombre de patients transmettant des données sur la QV (QLQ-C30) diminue graduellement, descendant sous la barre des 50 % au cycle 14. La chute se poursuit, et, au cycle 26, seuls 33 patients du groupe PVd et 10 du groupe Vd répondent au questionnaire. Le principal critère d'évaluation relatif à la QVLS, le domaine état de santé global/QV du questionnaire EORTC QLQ C30, ne change pas au fil du temps dans les groupes, et ne diffère à aucun moment entre les groupes. En ce qui concerne les domaines d'intérêt secondaires (fonction physique, douleur et fatigue au QLQ-C30; symptômes de la maladie et effets secondaires du traitement au QLQ-MY20; score d'utilité au EQ-5D-3L), on n'y note aucune différence statistiquement significative ou d'importance clinique entre les groupes de traitement.

### Innocuité : profil de toxicité gérable

Tous les patients ayant reçu au moins une dose des traitements à l'étude sont inclus dans les analyses de l'innocuité, soit 278 patients du groupe PVd et 270 du groupe Vd. Presque tous les patients signalent au moins un événement indésirable apparu au traitement (EIAT), soit 277 sur 278 (99,6 %) dans le groupe PVd et 264 sur 270 (97,8 %) dans le groupe Vd. Les EIAT les plus fréquents sont les infections et les infestations (PVd : 80,2 %; Vd : 64,8 %), les troubles généraux et les problèmes au site d'administration (76,6 % contre 63,7 %), les troubles neurologiques (73,7 % contre 60,4 %), les troubles gastro-intestinaux (70,1 % contre 62,2 %), les problèmes touchant les systèmes sanguin et lymphatique (67,3 % contre 53,0 %) et les troubles musculosquelettiques et touchant le tissu conjonctif (61,5 % contre 44,1 %).

Les patients du groupe PVd sont plus nombreux à avoir subi un EIAT de grade 3 ou 4 (251 patients sur 278, soit 90,3 %) que ceux du groupe Vd (190 sur 270, soit 70,4 %). Les EIAT de grade 3 ou 4 les plus courants sont les problèmes touchant les systèmes sanguin et lymphatique (PVd : 55,4 %; Vd : 41,5 %), les infections et les infestations (30,9 % contre 17,8 %), les troubles métaboliques et nutritionnels (25,5 % contre 18,1 %), les troubles neurologiques (20,5 % contre 11,9 %) et les troubles généraux et les problèmes au site d'administration (18,0 % contre 11,5 %). En outre, 159 patients (57,2 %) du groupe pomalidomide et 114 patients (42,2 %) du groupe témoin ont subi au moins un EIG, le plus fréquent étant la pneumonie, dont ont souffert 32 patients (11,5 %) du groupe pomalidomide et 17 (6,3 %) du groupe témoin.

Les EIAT ayant donné lieu à une réduction de la dose d'un ou plusieurs médicaments sont plus nombreux dans le groupe PVd (200 sur 278 patients, soit 71,9 %) que dans le groupe Vd (139 sur 270, soit 51,5 %); il en va de même pour les EIAT ayant donné lieu à l'interruption d'un ou plusieurs médicaments (87,8 % contre 67 %). En outre, 31 patients du groupe PVd sur 278 (11,2 %) ont cessé la prise de pomalidomide après avoir subi au moins un EIAT; 50 patients du groupe Vd sur 270 (18,5 %) ont cessé la prise de bortézomib pour la même raison.



Pour ce qui est des EIAT d'intérêt, on note des infections ou infestations (tous grades confondus) chez 80,2 % des patients du groupe PVd et 64,8 % des patients du groupe Vd. Des cas de grade 3 ou 4 sont signalés chez respectivement 86 (30,9 %) et 48 patients (17,8 %). On note que les patients ayant contracté des infections ne présentent pas de neutropénie fébrile. L'évènement indésirable hématologique le plus courant est la neutropénie; tous grades confondus, 130 patients du groupe PVd (46,7 %) et 29 du groupe Vd (10,8 %) en ont été atteints, et respectivement 41,7 % et 8,5 % des patients ont une neutropénie de grade 3 ou 4. Neuf patients (3,2 %) ont été atteints de neutropénie fébrile dans le groupe PVd, comparativement à aucun dans le groupe Vd. En outre, 102 patients du groupe PVd (36,7 %) et 103 du groupe Vd (38,1 %) ont présenté une thrombopénie, tous grades confondus, et respectivement 27,3 % et 29,3 % des patients ont présenté une thrombopénie de grade 3 ou 4.

En terminant, 27 patients (9,7 %) du groupe pomalidomide et 12 (4,4 %) du groupe témoin sont décédés durant la période de traitement ou dans les 28 jours suivant la dernière dose.

### Limites : pas de données de comparaison directe avec les traitements de référence

Le demandeur fournit une CTI évaluant l'efficacité et l'innocuité relatives de la combinaison PVd chez l'adulte atteint de MMRR par rapport à celles d'autres options de traitement, soit les combinaisons Vd, Kd, CyBorD, DVd et PanVd. Bien que PanVd soit compris dans la métaanalyse en réseau, il ne s'agit pas d'un comparateur pertinent aux fins de la présente évaluation, comme il n'est remboursé par aucun régime public pour la population cible, et qu'il n'a pas fait l'objet d'un examen du PPEA. L'analyse économique fournie comprend des estimations de la SSP et de la SG comparatives. Dans son évaluation critique de la CTI, l'équipe des spécialistes de la méthodologie du PPEA souligne que, comme aucune évaluation du risque de biais n'a été menée, la comparaison pourrait comprendre des études de piètre qualité. De plus, on note une importante hétérogénéité en ce qui a trait au stade à la classification de l'ISS au début de l'étude, au nombre de traitements antérieurs et à la définition de la SSP utilisée par les études. De même, la proportion des patients ayant déjà subi un traitement par la lénalidomide varie d'une étude à l'autre du réseau de données probantes. Plus précisément, tous les patients de l'essai OPTIMISM MM-007 ont déjà subi un traitement par la lénalidomide, comparativement à une très petite proportion des patients des autres essais. On ne peut évaluer la cohérence entre les comparaisons directes et indirectes, comme il n'y a pas de boucle fermée dans le réseau de données probantes. Par ailleurs, les données sur la SG sont fragmentaires, et la QVLS, autre critère d'évaluation d'intérêt, n'est pas abordée dans la métaanalyse en réseau. Compte tenu de ces limites, le Comité juge que les estimations de l'efficacité comparative pourraient être biaisées, et que les résultats concernant la SSP et la SG doivent être interprétés avec prudence.

### Besoin et fardeau de la maladie : besoin de traitements qui améliorent la survie et offrent des choix supplémentaires

Selon les estimations, il y a eu 2 700 nouveaux cas de myélome multiple et 1 450 décès des suites de ce cancer en 2016 au Canada. Malgré des avancées notables dans le traitement du myélome multiple et une importante amélioration de l'espérance de vie des patients, la maladie est toujours incurable et elle récidive tôt ou tard après le traitement de première intention. Les antinéoplasiques alkylants (melphalan, cyclophosphamide), les inhibiteurs du protéasome (ixazomib, bortézomib, carfilzomib), les immunomodulateurs (thalidomide, pomalidomide, lénalidomide) et les corticostéroïdes (prednisone, dexaméthasone) se sont révélés très efficaces contre le myélome, mais il n'existe pas de consensus quant à la combinaison ou à l'ordre optimaux des médicaments à utiliser. Les schémas à base de bortézomib ou de lénalidomide sont actuellement les options thérapeutiques de référence en deuxième intention. Si le cancer est réfractaire à la lénalidomide, les patients reçoivent des traitements comme les combinaisons DVd (à base de bortézomib) ou Kd. Par ailleurs, notons que les patients ne sont pas forcément admissibles à tous les traitements, comme l'admissibilité dépend de l'âge, des traitements antérieurs, des affections comorbides, de la tolérabilité, des préférences des patients et des critères de remboursement provinciaux ou territoriaux. Le CEEP estime donc qu'il existe un besoin de nouveaux traitements améliorant la survie et offrant des options supplémentaires.

### Commentaires de cliniciens inscrits : la combinaison PVd est une option intéressante; les combinaisons Kd et DVd sont des comparateurs pertinents; l'ordre des autres traitements demeure inconnu

Plusieurs options s'offrent au patient atteint de myélome multiple récidivant; le choix peut donc être difficile, mais cette variété permet également de personnaliser le traitement. Les combinaisons Kd et DVd sont des comparateurs pertinents. Les cliniciens mentionnent que la combinaison PVd a plusieurs avantages non négligeables par rapport aux autres traitements offerts : elle offre un meilleur profil de toxicité et une administration facilitée, et entraîne une bonne amélioration de la survie sans progression. En ce qui concerne l'ordre des traitements, la combinaison PVd pourrait intervenir en troisième intention, après des schémas contenant du daratumumab, ou encore en deuxième intention chez les patients qui tolèrent mal les traitements IV à long terme ou présentent certaines affections comorbides ou contraindications. La plupart des cliniciens croient que la combinaison PVd serait une option de traitement supplémentaire, mais ne remplacerait pas les traitements actuels.

## Valeurs et attentes des patients

### Valeurs des patients atteints de MMRR : amélioration de la QV, maîtrise de la maladie, vie normale et rémission

Un groupe de défense des intérêts des patients, Myélome Canada, a présenté un exposé au PPEA.

Les patients font valoir que les symptômes du myélome multiple ont une incidence relativement grande sur leur quotidien, tout particulièrement sur leur capacité à travailler. Le maintien de la QV est l'objectif le plus souhaitable; viennent ensuite la prise en charge et la réduction des effets secondaires. Toujours selon les patients, l'aspect le plus important de la prise en charge du myélome est la maîtrise des infections. En ce qui concerne les médicaments pris antérieurement par les patients, ce sont la dexaméthasone, le bortézomib et la lénalidomide qui reviennent le plus souvent. Parmi les effets secondaires courants, mentionnons la fatigue, la neuropathie, l'insomnie, les troubles gastro-intestinaux et l'essoufflement. Les patients ont généralement une perception positive du traitement par la combinaison Vd et trouvent qu'il est efficace et peu toxique, ce qui leur permet d'avoir une bonne QV. Presque tous les répondants jugent crucial l'accès à des traitements efficaces contre le myélome multiple, et les trois quarts n'ont connu aucun problème pour accéder au traitement. En outre, la plupart des patients jugent très important de faire un choix de traitement en fonction des effets secondaires. Par ailleurs, la majeure partie des répondants s'inquiètent des répercussions financières, les coûts du médicament et les frais de stationnement arrivant en tête de liste.

Au chapitre de leurs attentes à l'égard d'options de traitement supplémentaires, les patients mettent l'accent sur l'amélioration de la QV, la maîtrise de la maladie, le fait de pouvoir jouir d'une vie normale et la rémission.

### Valeurs des patients au sujet du traitement : maîtrise de la maladie et rémission; effets secondaires moins nombreux que d'autres options; certains effets secondaires jugés intolérables

Myélome Canada transmet le point de vue de sept patients traités par la combinaison PVd. La majorité des patients ayant déjà reçu la combinaison PVd indiquent avoir bénéficié d'une maîtrise de la maladie. La moitié déclare avoir connu une rémission et avoir subi moins d'effets secondaires qu'avec d'autres traitements. Moins de la moitié des patients juge avoir une QV suffisante. Une partie juge intolérables certains effets secondaires du traitement, comme les infections/la pneumonie, la douleur et la diarrhée.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

### Modèle économique présenté : analyse cout/utilité et analyse cout/efficacité

Le GOE se penche sur une analyse cout/utilité (effets cliniques mesurés par les années de vie ajustées en fonction de la qualité [AVAQ] gagnées) et une analyse cout/efficacité (effets cliniques mesurés par les années de vie gagnées) comparant la combinaison PVd à la combinaison Vd chez les patients atteints de MMRR ayant reçu au moins un traitement comprenant de la lénalidomide.

### Fondement du modèle économique : intrants cliniques et économiques

Les principaux résultats cliniques pris en compte dans l'analyse cout/utilité sont la SSP, la SG, la durée du traitement et les valeurs d'utilité.

Les couts pris en compte incluent ceux liés à l'acquisition et à l'administration du médicament, à la surveillance, à l'utilisation des ressources de santé, aux traitements subséquents et aux soins de fin de vie.

### Couts liés aux médicaments : cout de la pomalidomide, du bortézomib et de la dexaméthasone

- La pomalidomide coûte 10 500 \$ l'emballage thermoformé de 21 capsules (orales) : 500 \$ la capsule (1, 2, 3 ou 4 mg).  
Posologie : Une capsule de 4 mg une fois par jour les jours 1 à 14 d'un cycle de 21 jours.  
Cout par cycle de 21 jours : 5 950 \$ (sans gaspillage) ou 7 000 \$ (avec gaspillage).
- Le bortézomib (IV) coûte 1 402,42 \$ le flacon de 13,5 ml contenant 3,5 mg du médicament (générique).  
Posologie : 1,3 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 4, 8 et 11 des huit premiers cycles de 21 jours, puis les jours 1 et 8 des cycles suivants.  
Cout par cycle de 21 jours :
  - (Cycles 1 à 8) : 3 895,49 \$ (sans gaspillage) ou 5 609,68 \$ (avec gaspillage).
  - (Cycles 9 et suivants) : 1 947,75 \$ (sans gaspillage) ou 2 804,84 \$ (avec gaspillage).
 Posologie employée dans la pratique clinique au Canada : 1,5 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine pour tous les cycles  
Cout par cycle de 21 jours : 2 247,40 \$ (sans gaspillage) ou 2 804,84 \$ (avec gaspillage).

- La dexaméthasone coûte 0,3046 \$ le comprimé oral de 4 mg.  
Posologie : 20 mg les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 des huit premiers cycles de 21 jours, puis les jours 1, 2, 8 et 9 des cycles suivants.  
Coût par cycle de 21 jours :
  - (Cycles 1 à 8) : 9,75 \$ (avec ou sans gaspillage).
  - (Cycles 9 et suivants) : 4,87 \$ (avec ou sans gaspillage).

## Estimation du rapport coût/efficacité : non rentable au prix indiqué; incertitude liée aux estimations de l'effet comparatif dérivées de la CTI

L'analyse économique du demandeur compare le rapport coût/efficacité de la combinaison Pvd à celui de la combinaison Vd. Dans le scénario de référence soumis, les RCED sont plus bas que les limites inférieures des estimations du GOE (RCED probabilistes soumis : 489 962 \$; RCED probabilistes réanalysés : 580 444 \$). Le GOE a apporté les modifications suivantes au modèle pour remédier à certaines limites :

- Raccourcissement de l'horizon temporel (15 ans au lieu de 25) pour tenir compte de l'incertitude associée aux estimations de la survie qui reposent sur une extrapolation des données à court terme de l'essai et pour faire correspondre la durée de l'horizon temporel à celle utilisée dans les revues antérieures du PPEA concernant le MMRR.
- Modification du coût d'administration du bortézomib visant à refléter la posologie hebdomadaire employée en pratique clinique canadienne plutôt que la posologie bihebdomadaire employée dans l'essai.
- Modification de la distribution des traitements ultérieurs visant à refléter l'opinion des experts du GOC plutôt que les données de l'essai.
- Utilisation du plein coût de la dose de pomalidomide remise plutôt que de l'intensité de dose relative de l'essai.
- Calcul des coûts des soins palliatifs en fonction de la parité de pouvoir d'achat.

Le GOE remarque que l'analyse soumise comporte plusieurs limites, particulièrement l'incertitude des données sur l'efficacité clinique comparative. Pour pallier l'absence de données issues de comparaisons directes, le demandeur a fourni des CTI de l'effet thérapeutique relatif du traitement à l'étude et de comparateurs (Kd, DVd, CyBORd). Le GOE souligne que, compte tenu des limites des CTI présentées (pour en savoir plus à ce sujet, voir la section sur les limites), on ne peut connaître avec certitude l'efficacité comparative de Pvd par rapport aux comparateurs autres que Vd. Le CEEP conclut que la combinaison Pvd n'est pas rentable au prix indiqué comparativement à la combinaison Vd, et qu'une incertitude considérable demeure quant aux estimations du rapport coût/efficacité par rapport aux traitements autres que Vd vu l'inexistence de données solides issues de comparaisons directes ou indirectes de l'efficacité dans l'évaluation économique présentée.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact budgétaire probablement sous-estimé

Le GOE souligne que les principaux facteurs influençant l'impact budgétaire différentiel sont l'intensité de dose relative de la pomalidomide après 25 semaines de traitement, et la part de marché estimée qu'occupera Kd en deuxième intention les deux premières années. Le GOC mentionne que l'ordre des traitements administrés à cette population évolue rapidement et dépend des critères provinciaux ou territoriaux régissant l'accès à divers traitements ainsi que des préférences des patients. Le GOE fait remarquer que l'analyse d'impact budgétaire présentée ne tient pas compte du gaspillage de médicament associé aux modifications de doses, ce qui donne vraisemblablement lieu à une sous-estimation de l'impact total associé à l'éventuel remboursement de la combinaison Pvd. Le CEEP se penche sur le fait que les réductions de doses entraîneront du gaspillage si un patient ne tolérant pas les doses élevées reçoit des capsules de plus faible teneur avant d'avoir terminé les capsules qu'il avait reçues. En outre, les capsules de pomalidomide coûtent toutes le même prix, bien que quatre teneurs soient offertes, ce qui pourrait entraîner des dépenses accrues en cas de modification de la dose. Ainsi, il est probable que l'impact budgétaire à l'échelle de tout le Canada soit sous-estimé.

## Au sujet de la recommandation

### Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>re</sup> Leela John, pharmacienne
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>r</sup> Christian Kollmannsberger
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D <sup>r</sup> Matthew Cheung, oncologue	D <sup>r</sup> Christopher Longo, économiste de la santé
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Henry Conter, oncologue	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue pédiatre	D <sup>re</sup> W. Dominika Wranik, économiste de la santé

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- Les D<sup>rs</sup> Henry Conter, Avram Denburg, Christian Kollmannsberger et W. Dominika Wranik, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Comme la recommandation initiale du CEEP respecte les critères de conversion rapide en recommandation finale, un nouvel examen par le CEEP ne s'impose pas et les délibérations et le vote sur la recommandation finale du CEEP n'ont pas eu lieu.

### Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de la pomalidomide combinée au bortézomib et à la dexaméthasone dans le traitement du MMRR chez l'adulte, deux membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, les deux ont été exclus du vote.

### Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations d'un groupe de défense des intérêts de patients, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

### Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Il n'y a pas ici d'information qui ne devait pas être divulguée.

### Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

## Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).

## ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Y a-t-il des données comparant la combinaison pomalidomide-bortézomib-dexaméthasone (PVd) et les comparaisons daratumumab-bortézomib-dexaméthasone (DVd) et carfilzomib-dexaméthasone (Kd)?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le CEEP est d'accord avec l'équipe des spécialistes de la méthodologie et le groupe d'orientation économique (GOE) sur le fait que, compte tenu de l'importante hétérogénéité des études (en ce qui concerne la proportion de patients ayant déjà reçu de la lénalidomide, le nombre de traitements antérieurs et la définition de la SSP) et des limites découlant de l'inexistence d'une boucle fermée dans le réseau, des données fragmentaires sur la SG et de l'inexistence de comparaisons indirectes de la QV, on ne connaît pas avec certitude l'efficacité de la combinaison PVd comparativement aux combinaisons Kd, DVd et bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone (CyBorD).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients suivants seraient-ils admissibles au traitement par la combinaison PVd?             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patients ayant déjà reçu plus de trois traitements anticancéreux.</li> <li>○ Patients ayant reçu un diagnostic d'amylose primaire (ces patients étaient exclus de l'essai MM-007).</li> <li>○ Patients suivant un traitement d'entretien par le bortézomib ou la lénalidomide après une greffe autologue de cellules souches.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le CEEP est d'accord avec le groupe d'orientation clinique (GOC) pour dire qu'il n'est pas possible d'établir le bénéfice pour les patients ayant subi plus de trois traitements vu la très petite taille du sous-groupe (un patient par groupe). Il conclut donc que les résultats de l'essai ne peuvent être généralisés à cette population.</li> <li>• On ne détient pas de données probantes suffisantes pour établir l'efficacité de la combinaison PVd chez les patients atteints d'amylose primaire. En effet, la présente évaluation n'a relevé aucune donnée appuyant le recours au traitement à l'étude chez ces patients.</li> <li>• L'étude se penche sur le traitement d'entretien par la lénalidomide, et le GOC est d'avis que les résultats de l'essai OPTIMISM peuvent être généralisés aux patients ayant reçu ce type de traitement après une greffe autologue de cellules souches. Les données de l'essai sont toutefois insuffisantes pour guider le traitement des personnes ayant reçu un traitement d'entretien par le bortézomib après une greffe. En revanche, qu'un patient soit ou non admissible à une greffe, il est raisonnable de généraliser les données de l'étude OPTIMISM aux patients ayant reçu du bortézomib si leur tumeur n'y est pas réfractaire.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une greffe autologue de cellules souches et/ou un traitement d'entretien par la lénalidomide seraient-ils considérés comme un traitement antérieur?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• À l'instar du GOC, le CEEP juge que la greffe, avec ou sans lénalidomide, serait considérée comme un traitement.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le GCP s'interroge sur le recours au bortézomib et à la dexaméthasone comme soins usuels dans la plupart des provinces et territoires canadiens (administration sous-cutanée hebdomadaire simultanée). Dans l'essai OPTIMISM, le bortézomib est administré à raison de 1,3 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 4, 8 et 11 des huit premiers cycles de 21 jours, puis les jours 1 et 8 des cycles suivants, jusqu'à la progression de la maladie. La dexaméthasone est administrée à raison de 20 mg par voie orale les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 des huit premiers cycles de 21 jours, puis les jours 1, 2, 8 et 9 des cycles suivants. Il se pourrait que certains patients ne tolèrent pas l'administration bihebdomadaire du bortézomib si la combinaison PVd était remboursée.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• À l'instar du GOC, le CEEP juge que les résultats de l'essai peuvent être généralisés aux patients recevant du bortézomib et de la dexaméthasone selon les posologies en usage dans la plupart des provinces et territoires canadiens. L'administration sous-cutanée hebdomadaire est en usage dans plusieurs schémas comprenant du bortézomib. Par exemple, dans les schémas bortézomib-melphalan-prednisone (VMP) et bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone (CyBorD), le bortézomib est administré une fois par semaine pour la durée déterminée par le financement provincial.</li> </ul>

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quelle est la place de la combinaison PVd dans l'arsenal thérapeutique actuel et quel est l'ordre des traitements? Plus précisément, le GCP souhaite connaître :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ l'ordre des traitements en première et en deuxième intention (p. ex. comprenant du carfilzomib, de la lénalidomide, du daratumumab ou du bortézomib) chez les patients admissibles ou non admissibles à une greffe autologue de cellules souches;</li> <li>○ la préférence en matière d'inhibiteurs du protéasome (bortézomib, carfilzomib, ixazomib), et l'interchangeabilité de ces médicaments.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• À l'instar du GOC, le CEEP juge que l'ordre optimal de la combinaison PVd et des autres traitements actuellement sur le marché contre le myélome multiple reste à établir. Il n'est donc pas à même de formuler de recommandation fondée sur des données probantes sur cet aspect. Le Comité conçoit cependant qu'il serait nécessaire que les provinces abordent cette question au moment de la mise en place du remboursement de la pomalidomide et qu'il serait utile qu'elles se dotent d'une ligne de conduite commune à ce propos.</li> <li>• Le CEEP et le GOC estiment que les inhibiteurs du protéasome peuvent généralement être interchangeables. Cependant, les deux groupes jugent que la décision du clinicien traitant doit tenir compte des éléments suivants : le carfilzomib est considéré comme supérieur au bortézomib et à l'ixazomib sur le plan de l'efficacité, ces deux derniers médicaments étant considérés comme équivalents; le carfilzomib est considéré comme plus cardiotoxique que l'ixazomib et le bortézomib, mais le profil de toxicité varie beaucoup d'une personne à une autre. Par ailleurs, les patients préfèrent généralement l'administration orale à l'administration sous-cutanée (SC), et préfèrent l'administration SC à l'administration intraveineuse. Le choix d'un inhibiteur du protéasome doit aussi tenir compte des critères de remboursement de la province ou du territoire.</li> </ul>

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; GCP = Groupe consultatif provincial.